

**Vergleichende Untersuchungen
über die exokrine Pankreas- und
Speichelsekretion nach Sekretinreiz**

von
Hannes-Dieter May
aus
Breslau

1969 № 387

Aus der Medizinischen Klinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Professor Dr. L. Demling

Vergleichende Untersuchungen über die exokrine Pankreas- und Speichelsekretion nach Sekretinreiz

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt
von
Hannes-Dieter May
aus
Breslau

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen - Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. H. Valentin

Referent: Dr. H. Demand

Korreferent: Prof. Dr. L. Demling

Tag der mündlichen Prüfung: 26.9.1969

Meiner Mutter in Dankbarkeit
gewidmet

Inhalt

Einführung	1
Methodik	1
Ergebnisse	4
Besprechung der Ergebnisse	5
Zusammenfassung	7
Tabellen	8
Literatur	12

Die histologische Feinstruktur der Speichelzellen mehrerer Tierarten entspricht in allen wesentlichen Einzelheiten den Pankreaszellen (Burgen 1961 a), obwohl der generelle Aufbau der beiden Drüsen in mancher Beziehung voneinander abweicht. Da vergleichende Untersuchungen beim Menschen zur Zeit noch ausstehen, ist ungewiß, ob diese zelluläre Ähnlichkeit sich auch in einer funktionellen Gleichsinnigkeit ausdrückt.

Wir hatten 12 Probanden Sekretin verabfolgt, wonach gleichzeitig Duodenalsaft und Mischspeichel gewonnen und untersucht wurden. Einige Aspekte der exkretorischen Pankreassekretion kamen schon zur Erörterung (Demand und Kuckuck 1989).

Nachstehend sollen nunmehr die Speicheldaten zusammengefaßt und ein Versuch unternommen werden, das Sekretionsprofil der beiden Drüsensysteme vergleichend zu charakterisieren.

Methodik

Den nüchternen Versuchspersonen wurde am Morgen (Versuchsbeginn 8.30) die doppelläufige Lagerlöf'sche Gastroduodenalsonde eingeführt und diese mit ihrer Spitze, unter laufender Bildschirm-Kontrolle, bis zur Höhe des Treitz'schen Ligaments vorgeschoben. Anschließend legten wir noch eine transnasale Magensonde, in einer Position, die die optimale Wiedergewinnung eines Farbstoffindikators ermöglichte. Nach etwa 30 Min. Gewöhnung an die Umraumverhältnisse und die Versuchsbedingungen begann mit zwei Kontrollabschnitten der eigentliche Versuch. Danach wurde Sekretin intravenös verabfolgt (1 klinische Einheit je kg/KG) und die Sekretsammlung auf weitere 10 Sam-

melabschnitte von je 10 Min. ausgedehnt. Die Probanden blieben während der Versuchsdauer in flacher Rückenlage und wurden dauernd angehalten, den Speichel in chemisch gereinigte Bechergläser zu sammeln. Der Speichel stand für die Dauer der einzelnen Versuchsperioden in Kontakt mit der Luft, wodurch der Aussagewert der HCO_3^- - Bestimmungen eingeschränkt wird. Die Erfassung des anorganischen Phosphors im Duodenalinhalt stieß auf methodische Schwierigkeiten, da sich aus unbekannten Gründen nach Zugabe des Eisensulfat-Molybdat-Reagens viele Proben trübten. Natrium, Kalium und Calcium wurden flammenphotometrisch bestimmt, das Chlorid mit automatischer potentiometrischer Titration, mit 0.02 N Silbernitrat (Gerät TTT 1c, der Firma Radiometer, Kopenhagen, Dänemark), die Amylase nach dem von Lagerlöf (1942) angegebenen Verfahren. Analyse von $\text{HPO}_4^{=}$ nach der Methode von Taussky und Shorr (1953), HCO_3^- Bestimmungen nach dem manometrischen Verfahren von Peters und van Slyke (1932), an Hand der von diesen Autoren angegebenen Dissoziationskurven für BHCO_3 , in Verbindung mit den entsprechenden pH-Werten. Letztere wurden mit einer Glaselektrode (der Firma Ingold, Frankfurt) nach erfolgten Temperaturkorrektur aerob gemessen.

Die Versuchsreihe umfaßte 12 Probanden. Bei je 12 Sammelabschnitten stehen demnach insgesamt 144 Einzelwerte für die sechs Elektrolyte, die Amylase und die Saftmenge, sowohl im Speichel als auch im Duodenalinhalt zur Verfügung. Die umfangreiche statistische Auswertung beinhaltet eine vollständige Regressions- und Korrelationsanalyse, wobei getrennt Proband mit Proband, Sammelabschnitt und Sammelabschnitt vergleichend, die entsprechenden Meßgrößen im Speichel- und Duodenalinhalt, sowie die analytischen Bezugspunkte im Speichel untereinander berücksichtigt wurden.

Die ausgedehnten Berechnungen konnten Dank dem liebenswürdigen Entgegenkommen der Siemens AG in deren Rechenzentrum mit einer vollautomatischen Rechenanlage unentgeltlich vorgenommen werden.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, mich an dieser Stelle bei Herrn Diplom-Mathematiker Herzog noch einmal verbindlichst zu bedanken.

Ergebnisse

Die einmalige intravenöse Verabfolgung einer klinischen Einheit pro kg/KG Sekretin blieb bei den untersuchten Personen (12 Probanden) ohne statistisch-signifikanten Effekt auf die Sekretionsrate und die Konzentrationsabläufe der Amylase und der sechs untersuchten Elektrolyte (Na^+ , K^+ , Ca^{++} , Cl^- , HPO_4^- und HCO_3^-) im unstimulierten Mischspeichel (Tabelle I). Dies hatte zur Folge, daß auch die sezernierten Gesamtmengen der einzelnen Komponenten im wesentlichen unverändert blieben.

Tabelle II vergleicht einige dieser Werte in den beiden Sekreten. Es fällt auf, daß die während des Beobachtungszeitraumes gebildete Speichelamylase die basale Fermentproduktion des Pankreas übertraf. Die Summe von HPO_4^- und HCO_3^- - Mengen des Speichels bietet einen groben Maßstab für die Pufferkapazität des Speichels. Die Sekretionsleistung der beiden Drüsensysteme zeigte nur in einigen Aspekten gewisse Parallelen, doch erscheint auch hier eine schlüssige Aussage nicht zulässig. So waren zum Beispiel die abgesonderten HCO_3^- - Mengen in den beiden Sekreten bei vier Probanden signifikant korreliert (Freiheitsgrade = 10), wohingegen die Korrelation für die gesamte Serie (Freiheitsgrade: 142) positiv ausfiel ($r = + 0,355$ Tabelle III).

Das Korrelationsmuster des Mischspeichels hält Tabelle IV fest. Es weicht beträchtlich von dem so charakteristischen Muster des Pankreas ab.

Besprechung der Ergebnisse

Eine gleichmäßige Gewinnung des unstimulierten Mischspeichels hängt ausschließlich von einer ausreichenden Mitarbeit und Selbstkontrolle der Probanden ab. Ein beträchtlicher methodischer Fehler liegt demnach unter den gewählten Versuchsbedingungen vor. Da es trotzdem zu keiner wesentlichen Veränderung der Sekretionsrate, beziehungsweise den Konzentrationsabläufe im Speichel kam, darf mit ziemlicher Sicherheit angenommen werden, daß Sekretin in der angewandten Dosierung die exokrine Funktion der menschlichen Speicheldrüsen nicht beeinflusst.

Von beträchtlichem Interesse dürfte der quantitative Vergleich der Speichelamylase mit der des Pankreas sein. Burton, Evans, Harper, Howat, Oleesky, Scott und Varley (1960) verzeichneten bei gesunden Probanden nach intensivem Pankreozymin-Reiz eine durchschnittliche pankreatische Amylaseproduktion von 525 ± 197 Einheiten pro 30 Min. ($\pm$ Standardabweichung). Da unsere Versuchspersonen im Mittel der zehnmütigen Sammelabschnitte 40.6 ± 26.1 bis 58.4 ± 52.1 Einheiten Amylase absonderten, zudem nach spezifischem Sekretionsreiz noch beträchtlich höhere Fermentmengen zu erwarten wären, scheint das quantitative Potential der menschlichen Speicheldrüsen im Abbau der Kohlehydrate funktioneller Überprüfung zu bedürfen.

Die von Tag zu Tag und von Proband zu Proband beträchtlich schwankenden Ionenverhältnisse des Speichels sind von den methodisch aufwendigeren separaten Untersuchungen der größeren Speicheldrüsen wohl bekannt. Die Streuung der Meßwer-

te im Mischspeichel war ebenfalls ausgeprägt. Zum Unterschied vom exokrinen Pankreassekret ließ die Korrelationsanalyse daher kein einfaches Muster ausmachen. So trat vor allem auch die für die Bauchspeicheldrüse so charakteristische negative Korrelation zwischen HCO_3^- und Cl^- -Konzentrationen im Speichel weit weniger in den Vordergrund. Völlig abweichend ist dann auch die hier zu Tage getretene positive Korrelation zwischen Na^+ - und Cl^- -Konzentration, möglicherweise als Ausdruck des von Burgen (1961 b) postulierten gemeinsamen Transportschicksales der beiden Ionen.

Zusammenfassung

Die im klinischen Rahmen üblicherweise angewandte Sekretin-Standardddosis (1 klinische Einheit pro kg Körpergewicht) löste bei den untersuchten 12 Probanden den typischen Anstieg der Sekretionsleistung des exokrinen Pankreas aus, hatte jedoch keinen signifikanten Effekt auf die Bildungsrate und die Konzentrationsabläufe im gleichzeitig gewonnenen Mischspeichel. Das Korrelationsmuster des letzteren war komplex und zeigte nur vage Ähnlichkeit mit der typischen Konstellation des Duodenalinhaltes. Die basale Amylaseproduktion der Speicheldrüsen erreichte etwa 30 % der vom Pankreas nach intensivem Pankreozymin-Reiz abgesonderten Fermentmenge.

Tabelle I Sekretionsraten und Konzentrationsabläufe im unstimulierten Mischspeichel. Mittelwerte $\pm$ Standardabweichungen von getrennten Einzelversuchen bei 12 Probanden. Eine klinische Einheit pro kg/KG Sekretin wurden nach Sammelabschnitt 2 i.v. verabfolgt. Sekretionsraten in ml/10 Min., Konzentrationen der Elektrolyte in mVal/l, die des Fermentes in Amylaseeinheiten/ml.

Periode	Sekretionsrate	Na ⁺	K ⁺	HCO ₃ ⁻	Cl ⁻	Ca ⁺⁺	HPO ₄ ⁼	Amylase
1	9.4 $\pm$ 4.53	8.8 $\pm$ 3.53	21.6 $\pm$ 2.78	8.0 $\pm$ 3.65	14.5 $\pm$ 4.50	1.87 $\pm$ 0.54	7.61 $\pm$ 1.13	5.4 $\pm$ 3.78
2	8.5 $\pm$ 3.72	7.3 $\pm$ 2.23	21.8 $\pm$ 3.65	7.6 $\pm$ 3.16	14.0 $\pm$ 4.39	1.71 $\pm$ 0.45	7.44 $\pm$ 2.51	5.6 $\pm$ 4.10
.....								
3	8.2 $\pm$ 3.75	9.3 $\pm$ 3.65	22.9 $\pm$ 4.88	7.6 $\pm$ 3.46	16.0 $\pm$ 5.06	1.75 $\pm$ 0.53	7.50 $\pm$ 1.36	5.8 $\pm$ 4.28
4	7.4 $\pm$ 3.40	7.7 $\pm$ 2.26	21.7 $\pm$ 7.02	7.6 $\pm$ 3.95	14.8 $\pm$ 5.70	1.66 $\pm$ 0.59	7.58 $\pm$ 1.84	6.9 $\pm$ 4.72
5	7.6 $\pm$ 3.39	6.5 $\pm$ 3.12	20.4 $\pm$ 4.07	7.0 $\pm$ 3.86	13.4 $\pm$ 5.33	1.61 $\pm$ 0.42	7.65 $\pm$ 1.39	5.4 $\pm$ 3.55
6	7.8 $\pm$ 3.79	8.1 $\pm$ 3.96	21.7 $\pm$ 3.05	7.1 $\pm$ 3.67	15.5 $\pm$ 5.52	1.73 $\pm$ 0.40	8.04 $\pm$ 0.84	5.3 $\pm$ 3.31
7	7.7 $\pm$ 3.58	7.3 $\pm$ 3.89	22.0 $\pm$ 2.06	7.3 $\pm$ 4.16	15.2 $\pm$ 5.80	1.72 $\pm$ 0.27	8.15 $\pm$ 0.81	5.5 $\pm$ 3.59
8	8.2 $\pm$ 3.56	8.0 $\pm$ 4.40	21.7 $\pm$ 3.85	6.9 $\pm$ 3.60	14.9 $\pm$ 5.51	1.67 $\pm$ 0.37	7.75 $\pm$ 1.27	5.7 $\pm$ 4.03
9	7.8 $\pm$ 2.67	8.4 $\pm$ 4.79	21.6 $\pm$ 2.16	6.7 $\pm$ 3.73	16.0 $\pm$ 5.79	1.71 $\pm$ 0.27	8.26 $\pm$ 0.77	5.2 $\pm$ 3.32
10	8.9 $\pm$ 3.71	8.1 $\pm$ 3.72	21.4 $\pm$ 2.65	6.8 $\pm$ 2.99	15.7 $\pm$ 5.53	1.70 $\pm$ 0.30	8.07 $\pm$ 1.03	5.3 $\pm$ 3.60
11	8.5 $\pm$ 3.27	8.0 $\pm$ 3.36	21.6 $\pm$ 2.32	7.2 $\pm$ 4.06	16.1 $\pm$ 4.12	1.70 $\pm$ 0.20	8.04 $\pm$ 1.09	4.9 $\pm$ 3.53
12	9.7 $\pm$ 6.04	9.4 $\pm$ 4.85	21.8 $\pm$ 3.32	7.3 $\pm$ 4.32	15.9 $\pm$ 5.94	1.68 $\pm$ 0.39	7.96 $\pm$ 1.63	5.3 $\pm$ 3.59

1
∞
1

Tabelle II

Vergleich der Sekretionsraten (ml / 10 Min.), sowie
einiger sezernierter Gesamtmengen in (mVal / l)
beziehungsweise in (Amylase-Einheiten / 10 Min.)
im Mischspeichel (S) und Duodenalinhalt (D).

Mittelwerte von 12 Versuchen.

Sekretionsrate	Amylase		HCO_3^-		$\text{HPO}_4^{=}$	
	D	S	D	S	D	S
1	5.6	9.4	45.6	58.4	0.156	0.080
2	3.4	8.5	32.6	50.0	0.099	0.078
.....						
3	40.0	8.2	222.0	47.0	2.731	0.072
4	36.5	7.4	106.3	57.0	3.437	0.067
5	31.2	7.6	93.3	41.2	2.982	0.063
6	27.5	7.8	72.2	43.3	2.461	0.067
7	24.8	7.7	70.0	43.9	2.056	0.072
8	23.3	8.2	58.4	47.8	1.883	0.068
9	19.6	7.8	61.4	41.2	1.577	0.058
10	17.6	8.9	54.6	48.1	1.377	0.068
11	19.8	8.5	72.3	40.6	1.591	0.072
12	19.0	9.7	71.0	51.6	1.447	0.093

Tabelle III

Korrelationen zwischen Sekretionsrate, Konzentration (K)
und sezernierten Gesamtmengen (G) im Mischspeichel und
Duodenalinhalt. Freiheitsgrade: 142

Korrelationswerte (r) größer als 0.165 bzw. 0.216 sind
signifikant mit 5 % bzw. 1 % Wahrscheinlichkeit.

Parameter	r
Sekretionsrate	+ 0.213
Na ⁺	(K) - 0.284
	(G) + 0.260
K ⁺	(K) + 0.154
	(G) + 0.103
Ca ⁺⁺	(K) + 0.131
	(G) + 0.149
Cl ⁻	(K) + 0.070
	(G) + 0.043
HCO ₃ ⁻	(K) + 0.153
	(G) + 0.355
Amylase	(K) + 0.096
	(G) - 0.058

Tabelle IV

Korrelationen zwischen Sekretionsrate, Konzentration (K)
und sezernierten Gesamtmengen (G) im Mischspeichel.
Freiheitsgrade: 142

Korrelationswerte (r) im Mischspeichel größer als 0.165
beziehungsweise 0.216 sind signifikant mit 5 % beziehungs-
weise 1 % Wahrscheinlichkeit.

	Sekretions- rate	Na ⁺	K ⁺	Ca ⁺⁺	HCO ₃ ⁻	Cl ⁻	HP0 ₄ ⁼
Na ⁺	K +0.332 G +0.828						
K ⁺	K -0.330 G +0.929	-0.139 +0.804					
Ca ⁺⁺	K +0.028 G +0.895	+0.061 +0.730	+0.398 +0.943				
HCO ₃ ⁻	K +0.629 G +0.870	+0.289 +0.875	-0.224 +0.810	-0.122 +0.726			
Cl ⁻	K -0.316 G +0.747	+0.326 +0.784	+0.500 +0.860	+0.469 +0.819	-0.566 +0.579		
HP0 ₄ ⁼	K -0.156 G +0.938	-0.159 +0.742	+0.416 +0.934	+0.522 +0.922	-0.098 +0.806	+0.721	
Amylase	K +0.062 G +0.604	-0.298 +0.399	+0.204 +0.657	+0.303 +0.693	-0.173 +0.269	+0.116 +0.612	+0.028 +0.592

Literatur

1. Burgen, A. S. V. (1961 a) S. 20 in: Physiology of the Salivary Glands, Arnold, London.
2. Burgen, A. S. V. (1961 b) S. 221 in: Physiology of the Salivary Glands, Arnold, London
3. Burton, P., Evans, D. G., Harper, A. A., Howat, H. T., Oleesky, S., Scott, I. E. & Varley, H. (1960)
A test of pancreatic function in man based on the analysis of duodenal contents after administration of secretin and pancreozymin.
Gut 1, 111 - 124.
4. Demand, H. A. & Kuckuck, P. 1969, Correlation analysis of duodenal aspirates after secretin administration.
Scand. J. Gastroent.
Im Druck.
5. Gülzow, M., Teichmann, W. und Arendt, R. 1965
Zur Reproduzierbarkeit des Sekretintests an Gesunden.
Acta Biol. Med. German 15: 500 - 512.
6. Hokin, L. E. & Sherwin, A. L. 1957
Protein secretion and phospholipids in salivary glands in vitro.
J. Physiol. 135, 18 - 29.

7. Lagerlöf, H. O. 1942
Pancreatic function and pancreatic
disease studied by means of secretin.
Acta Med. Scand. Suppl. 128
8. Van Loon, E. J., Likins, M. R. & Seger, A. J.
1952
Photometric method for blood amylase
by use of starch - iodine color.
Amer. J. Clin. Pathol. 22: 1134-1136.
9. Peters, J. P., and van Slyke 1932
Quantitative clinical chemistry. Vol.
II, Methods.
Williams and Wilkins Co. Baltimore.
10. Taussky, H., H., and Shorr, E. 1953
A microcolorimetric method for the
determination of inorganic phosphorus.
J. Biol. Chem. 202: 675 - 685.

An dieser Stelle sei Herrn Professor Dr. med. Ludwig Demling für die Übernahme des Referates ergebenst gedankt.

Ferner möchte ich Herrn Dr. med. Heinrich Demand für die Überlassung des Themas meiner Dissertationsarbeit und die freundliche Unterstützung während der Arbeit und der Abfassung der Arbeit danken.

Lebenslauf

Ich, Hannes-Dieter May, wurde am 23. Juli 1940 als zweiter Sohn des Facharztes für Gynäkologie und Geburtshilfe Dr. med. Georg May und seiner Ehefrau Johanna, geb. Bergmann, in Breslau geboren. Die Volksschule besuchte ich in Amberg, bis zur mittleren Reife das Realgymnasium in Bad Reichenhall und erlangte auf der Wirtschaftsoberrealschule in Amberg im Sommer 1962 das vollwertige Abitur, das mich zum Studium an jeder Universität in Deutschland berechtigt. Im Wintersemester 1962/63 begann ich in Mainz mit dem Studium und legte im Herbst 1963 das Vorphysikum und 1965 das Physikum ab. Die ersten klinischen Semester führten mich nach Innsbruck und im Wintersemester 1966 immatrikulierte ich mich an der Universität zu Erlangen.

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 8520 Erlangen Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990
